

循環停止後の血液, 脳および髄液の酸塩基平衡障害に対する炭酸ナトリウム-炭酸水素ナトリウム合剤の効果

—炭酸水素ナトリウムとの比較検討—

植田 昭徳

犬に aortic occlusion balloon catheter 法を用いて12分間の循環停止を行い, 血流再開後における動脈血, 脳, 髄液の酸塩基平衡障害に対する $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{NaHCO}_3$ 合剤 (CBC) の効果を NaHCO_3 (SBC) の効果と比較検討した.

血流再開後における動脈血, 脳, 髄液の pH の低下は, CBC, SBC, いずれの投与によっても改善されたが, CO_2 の上昇は CBC においてより低く抑えられた. 乳酸も CBC においてその上昇がより低く抑えられた. このことより, 循環停止後の血流再開においてみられる酸塩基平衡障害に対して, SBC よりも CBC の方がより有効と考えられた.

(平成4年2月14日採用)

Effect of Sodium Carbonate-Bicarbonate Mixture upon Acid-Base Balance Dearrangements in Arterial Blood, Cerebrospinal Fluid and Brain Parenchyma Created by Circulatory Arrest in Dogs —Comparative Study with Sodium Bicarbonate—

Akinori Ueda

Comparative study of effectiveness of sodium carbonate-bicarbonate mixture (CBC) and sodium bicarbonate (SBC) was performed upon acid-base balance dearrangements in arterial blood, cerebrospinal fluid (CSF) and brain parenchyma created by circulatory arrest (CA) for 12 minutes by an aortic occlusion balloon catheter method in dogs.

The arterial, brain and CSF pH, which dropped significantly due to the CA, recovered from pre-treatment level to preischemic level immediately after administration of each buffer agent. On the other hand, PCO_2 which elevated due to the CA was kept lower in CBC than in SBC after administration of each buffer agent. The elevation of arterial and CSF lactate was almost identical to that of the PCO_2 .

In conclusion, for the correction of acid-base balance dearrangement created by CA, CBC was assumed to be more beneficial than SBC. (Accepted on February 14, 1992)

Kawasaki Igakkaishi 18(1): 1-10, 1992

Key Words ① Sodium carbonate-bicarbonate mixture

② Sodium bicarbonate

③ Acid-base dearrangement

④ Circulatory arrest

⑤ Cerebrospinal fluid (CSF)

緒 言

心肺停止蘇生後にみられる代謝性アシドーシスの治療には、アルカリ化薬である炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3 , 以下 SBC) が広く用いられている。しかし近年、本剤が産生する CO_2 により細胞内 acidosis が生じることが指摘され、その影響が問題視されている。^{1)~3)} これに対して炭酸ナトリウム (Na_2CO_3) と炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3) の合剤 (以下 CBC) は、 CO_2 の発生量が少ないとされ SBC より有用なアルカリ化薬ではないかと示唆されている。^{4)~9)} そこで本研究では、循環停止後の血流再開でみられる血液、脳、髄液の酸塩基平衡障害、特に代謝性アシドーシスに対して SBC と CBC を投与し、その効果を比較検討した。

研 究 方 法

実験モデルは高須,¹⁰⁾ 石松¹¹⁾ らの方法に基づき行った。実験は体重 10~15 kg の雑種成犬 30 頭を使用し 0.15M NaCl 投与群 (control: C 群), 1 M NaHCO_3 投与群 (SBC 群), 0.33 M $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 0.33\text{M}$ NaHCO_3 合剤投与群 (CBC 群) の 3 群に分けた。実験は硫酸アトロピン 0.5 mg, 塩酸ケタミン 5 mg/kg を筋肉内投与し麻酔効果を得た後、臭化パンクロニウム 1 mg を静脈内投与して筋弛緩を得た。気管内挿管を行った後、人工呼吸器 (アイカ R-60) (笑気 = 3 l/min, 酸素 = 2 l/min) を用いて PaO_2 が 100 mmHg, PCO_2 が 35 mmHg になるように分時換気量を調節した。なお実験中は換気条件を一定とし、必要に応じて臭化パンクロニウムを静注で追加し筋弛緩を得た。また warmer blanket を用いて体温を 37°C に保った。

測定は動脈圧、心電図、動脈血 (pH, PCO_2 , PO_2 , HCO_3^-), 脳内 (pH, PCO_2), 髄液 (pH, PCO_2 , HCO_3^-), 動脈血および髄液の乳酸値の測定を血流再開後 120 分間行った。

(1) 動脈圧の測定

動脈圧の測定は両側上腕動脈および右大腿動脈内にそれぞれカテーテルを留置し、圧トランスジューサーに接続し行った。動脈圧波形は心電図と同時にポリグラフ (日本光電, RM-85) に連続的に記録した。

(2) 動脈血 (pH, PCO_2 , PO_2 , HCO_3^-) の測定

動脈血 (pH, PCO_2 , PO_2) の測定は、右大腿動脈内に留置したカテーテルから採血を行い、自動血液ガス分析器 (Instrumental Laboratory 社 IL-1302) により測定した。動脈血の HCO_3^- は自動血液ガス分析器において pH, PCO_2 の値より算出された値を用いた。

(3) 脳内 (pH, PCO_2) および髄液 (pH, PCO_2 , HCO_3^-) の測定

脳内 (pH, PCO_2) の測定は実験犬を腹臥位にした後左頭頂部に burr hole を開け硬膜を切開し、頭頂葉皮質下 1 cm に ISFET (ion selective field effect transistor) pH sensor (Kraray pH-2135) および CO_2 sensor (Kraray CO-1035) を刺入留置し行った。髄液 (pH, PCO_2) の測定は後頭部から後頸部にかけて切開を行い後頸部筋群を左右に分け、さらに第一頸椎の椎弓を切除して硬膜を確認し、ここから cisterna magna に各 ISFET sensor を刺入留置し行った。これらの ISFET sensor を測定装置 (Kraray KR-500) に接続することにより、脳内および髄液 (pH, PCO_2) の変化を連続的に測定した。

なお髄液の HCO_3^- は、Henderson - Hasselbalch の式 $\text{pH} = \text{pK}' + \log [\text{HCO}_3^-] / \text{S} [\text{CO}_2]$ において $\text{pK}' = -0.0917\text{pH} - 0.0022\text{T} + 6.898$,¹²⁾ [$\text{T} = \text{temperature} (^{\circ}\text{C})$] $\text{S} = 0.0324$ として求めた。

(4) 循環停止の作成

循環停止 (circulatory arrest: CA) の作成は aortic occlusion balloon catheter 法 (以下 AOB 法)¹³⁾ を用いて 12 分間行った。なお脳血流遮断の確認は両側上腕動脈の圧波形の消失により行った。

(5) 動脈血および髄液乳酸値の測定

ISFET sensor を挿入しない全脳虚血モデル犬 20頭を用いて、血液は大腿動脈カテーテルから、髄液は cisterna magna から直接採取し、除蛋白操作の後、酵素法により測定した。

(6) アルカリ化薬の投与

SBC は 1 M NaHCO_3 を、CBC は 0.33 M Na_2CO_3 と 0.33M NaHCO_3 を調合作製し用いた。¹⁴⁾ Table 1 に 2 種類のアルカリ化薬の違いを示す。CBC の Na 濃度は SBC と同じ 1000mEq/l だが、pH は 9.6 と強アルカリである。また HCO_3^- は SBC で 1000 mEq/l であるのに対して CBC では 333mEq/l であり、さらに CBC では CO_3^{2-} (イオン) が 667 mEq/l 含まれている。

実験においては、血流再開 1 分後に C 群では 0.15M NaCl (0.3 mEq/kg), SBC 群では 1 M NaHCO_3 (2 mEq/kg), CBC 群では 0.33M Na_2CO_3 と 0.33M NaHCO_3 の合剤 (2 mEq/kg)

を静脈内投与した。

(7) 測定値の検定

測定値は mean \pm SE で表示した。また各群間の有意差を Student t-test を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

今回の実験で血流再開後 pH, PCO_2 の連続測定が可能であったのは 30 頭中 20 頭であった (C 群: 6 頭, SBC 群: 7 頭, CBC 群: 7 頭)。また乳酸値測定で血流再開後 120 分まで検体の採取が可能であったのは 20 頭中 17 頭 (C 群: 6 頭, SBC 群: 6 頭, CBC 群: 5 頭) であった。以下にこれらの結果を述べる。

(1) 動脈圧の変化 (Fig. 1)

平均動脈圧の推移を虚血前値を 100% とし、その変化率で示す。3 群とも AOB 法による循環停止の間平均動脈圧は 0 となったが、血流再開後血圧は速やかに回復した。その後、C 群では他の 2 群より低い傾向であったが、虚血前値との間に差は認めなかった。また 3 群間にも有意差を認めなかった。

(2) 動脈血 (pH, PCO_2 , HCO_3^-) (Fig. 2)

pH の虚血前値は C 群: 7.40 ± 0.02 , SBC 群: 7.39 ± 0.01 , CBC 群: 7.37 ± 0.01 で 3 群に差を認めなかった。循環停止により 3 群とも有意に低下し、循環再開 1 分後 C 群: 7.17 ± 0.02 , SBC 群: 7.18 ± 0.02 , CBC 群: 7.19 ± 0.02 となった。血流再開後は、C 群では代謝性アシドーシスが持続し 120 分後においても循環停止前値にまでは回復しなかった (7.25 ± 0.02 $p < 0.002$)。一方 SBC 群, CBC 群では 3 分後には循環停止前値と有意差がなくなった。(SBC 群: 7.37 ± 0.01 $p < 0.22$, CBC 群: 7.41 ± 0.02 $p < 0.24$)。

PCO_2 の虚血前値は C 群:

Table 1. Comparison of sodium bicarbonate and sodium carbonate-bicarbonate mixture, as if anions are completely dissociated.

	NaHCO_3 (SBC)	Na_2CO_3 mixture NaHCO_3 (CBC)
concentration	1 M NaHCO_3	0.33M Na_2CO_3 0.33M NaHCO_3
pH	7.9	9.6
Na^+	1000mEq/l	1000mEq/l
HCO_3^-	1000mEq/l	333mEq/l
CO_3^{2-}	—	667mEq/l

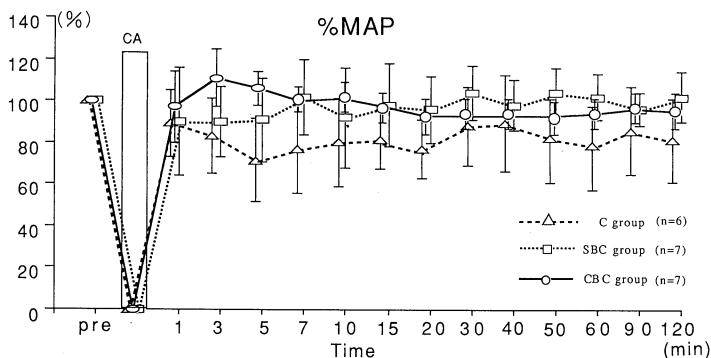


Fig. 1. % Changing ratio of mean arterial pressure (MAP) are shown as a function of time in minute following 12 minutes of CA and 120 minutes of recirculation. Each point shows Mean \pm SE.

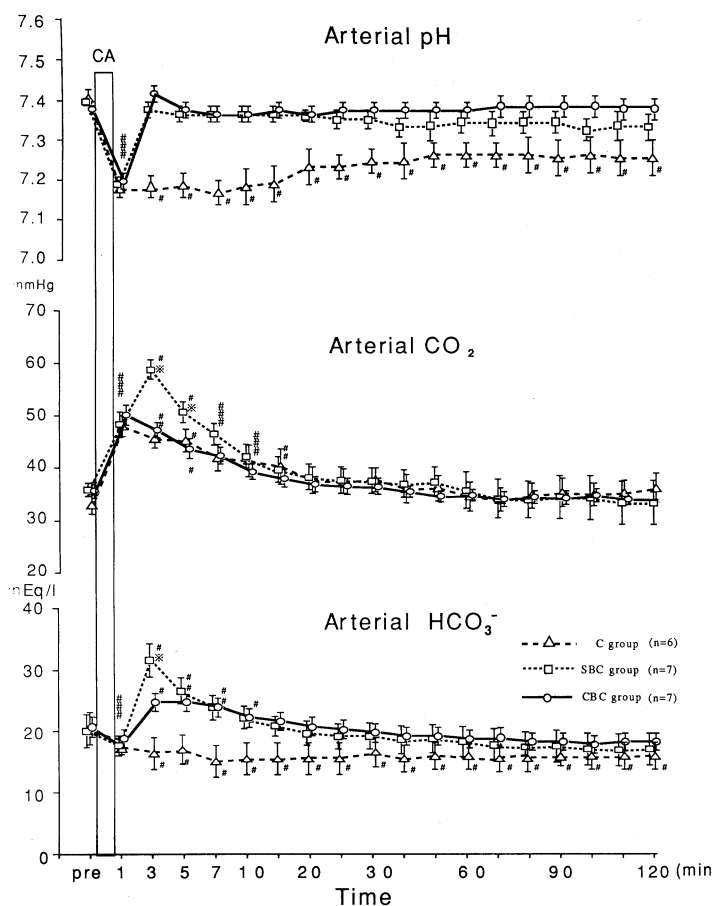


Fig. 2. Arterial pH, arterial CO_2 and arterial HCO_3^- are shown as a function of time in minute following 12 minutes of CA and 120 minutes of recirculation. Each point shows Mean \pm SE.

: Significantly different from pre-ischemic value ($p < 0.05$)

* : Significant difference between SBC group and CBC group ($p < 0.05$)

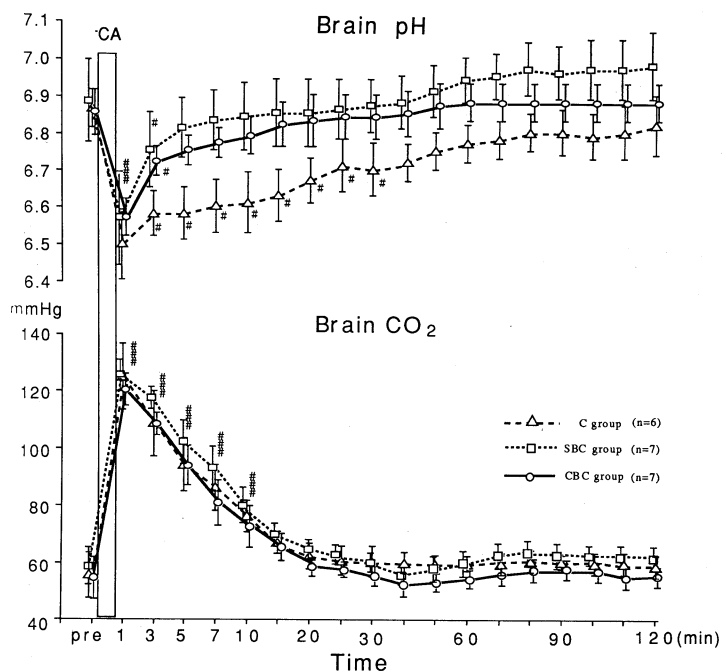


Fig. 3. Brain pH and brain CO_2 are shown as a function of time in minute following 12 minutes of CA and 120 minutes of recirculation. Each point shows Mean \pm SE.

: Significantly different from pre-ischemic value ($p < 0.05$)

33.17±1.84mmHg, SBC 群: 35.93±1.24mmHg, CBC 群: 35.84±1.50mmHg で3群間に差を認めなかった. 循環停止により3群とも上昇し, 循環再開1分後 C 群: 47.97±1.92mmHg, SBC 群: 48.23±2.42mmHg, CBC 群: 50.08±1.85mmHg となった. 循環再開後, C 群, CBC 群では徐々に低下を示したのに対し, SBC 群では薬剤投与後さらに上昇した(3分後58.76±1.93mmHg, SBC 群 vs CBC 群 $p<0.01$). その後徐々に低下傾向を示し, 20分後に循環停止前値に戻った.

HCO_3^- の虚血前値は C 群: 20.81±1.65mEq/l, SBC 群: 19.31±1.37 mEq/l, CBC 群: 19.93±1.27 mEq/l と3群間に差を認めなかった. 循環停止後3群とも低下した. 循環再開後も, C 群では低値が持続し, 120分後においても循環停止前値に回復しなかった(16.27±1.43 mEq/l $p<0.02$). アルカリ化薬を投与した SBC 群, CBC 群では著しく増加し, とくに SBC 群では CBC 群に比して, 3分後における上昇は大であった(SBC 群: 31.83±2.37 mEq/l, CBC 群: 25.00±1.82 mEq/l, SBC 群 vs CBC 群 $p<0.02$).

(3) 脳内 (pH, PCO_2) (Fig. 3)

脳内 pH の虚血前値は C 群: 6.87±0.05, SBC 群: 6.89±0.11, CBC 群: 6.86±0.06 であり, 3群間に差を認めなかった. 3群とも循環停止により低下した. C 群においては血流再開後徐々に回復し, 40分後には虚血前値と有意差がなくなった(6.70±0.05 $p<0.06$). 一方, アルカリ化薬を投与した SBC 群, CBC 群では薬剤投与後速やかに上昇し, 血流再開5分後には虚血前値と有意差がなくなった(SBC 群:

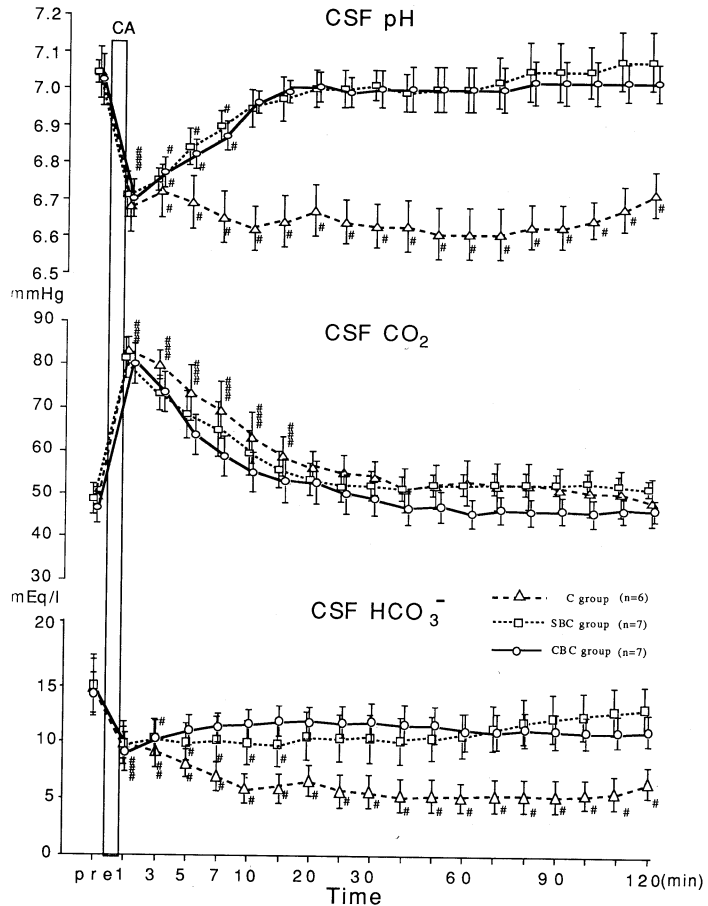


Fig. 4. CSF (cerebrospinal fluid) pH, CSF CO_2 and CSF HCO_3^- are shown as a function of time in minute following 12 minutes of CA and 120 minutes of recirculation. Each point shows Mean±SE.

: Significantly different from pre-ischemic value ($p<0.05$)

6.82±0.09 $p<0.06$, CBC 群: 6.78±0.04 $p<0.4$).

脳内 PCO_2 の虚血前値は C 群: 56.17±3.75 mmHg, SBC 群: 54.83±6.58mmHg, CBC 群: 53.50±4.53mmHg であった. 3群とも循環停止により増加を示したが, 血流再開とともに低下を示し15分後には虚血前値と有意差がなくなった(C 群: 66.17±3.90mmHg $p<0.08$, SBC 群: 63.83±5.42mmHg $p<0.1$, CBC 群: 66.50±3.95mmHg $p<0.06$). また有意差はなかったが, CBC 群の方が SBC 群より経過中平均値で低い値を示した.

(4) 髄液 pH, PCO₂, HCO₃⁻ (Fig. 4)

髄液 pH の虚血前値は C 群: 7.05 ± 0.07 , SBC 群: 7.05 ± 0.05 , CBC 群: 7.03 ± 0.07 と 3 群に差を認めなかった. 動脈血と同様に循環停止により低下を示した (C 群: 6.69 ± 0.07 , SBC 群: 6.72 ± 0.06 , CBC 群: 6.71 ± 0.05). 血流再開後, C 群では低値が持続し 120 分後でも虚血前値に回復しなかった (6.73 ± 0.06 $p < 0.02$). しかし SBC 群, CBC 群では速やかに回復を示し, SBC 群, CBC 群とも 10 分後には虚血前値と有意差がなくなった (SBC 群: 6.93 ± 0.13 $p < 0.06$, CBC 群: 6.95 ± 0.03 $p < 0.07$).

髄液 PCO₂ の虚血前値は C 群: 48.68 ± 2.06 mmHg, SBC 群: 47.17 ± 3.20 mmHg, CBC 群: 48.50 ± 2.50 mmHg と差はなかった. 動脈血と同様に循環停止により上昇し (C 群: 82.17 ± 3.08 mmHg, SBC 群: 81.32 ± 4.35 mmHg, CBC 群: 79.67 ± 6.55 mmHg), 血流再開後回復を示した. すなわち 3 群とも 20 分後には虚血前値にまで戻った (C 群: 56.23 ± 3.66 mmHg $p < 0.08$, SBC 群: 53.50 ± 5.58 mmHg $p < 0.06$, CBC 群: 52.73 ± 3.58 mmHg $p < 0.3$). 経過中有意差はなかったが CBC 群が SBC 群より平均値で低値を示した.

髄液 HCO₃⁻ の虚血前値は C 群: 13.79 ± 2.39 mEq/l, SBC 群: 15.25 ± 2.53 mEq/l, CBC 群: 13.80 ± 2.97 mEq/l と 3 群に差はなく, 循環停止により低下した (C 群: 9.15 ± 1.36 mEq/l, SBC 群: 9.12 ± 1.65 mEq/l, CBC 群: 9.10 ± 1.74 mEq/l). C 群では 120 分後においても虚血前値にまでは回復しなかった (6.07 ± 1.31 mEq/l $p < 0.03$). しかし SBC 群においては 20

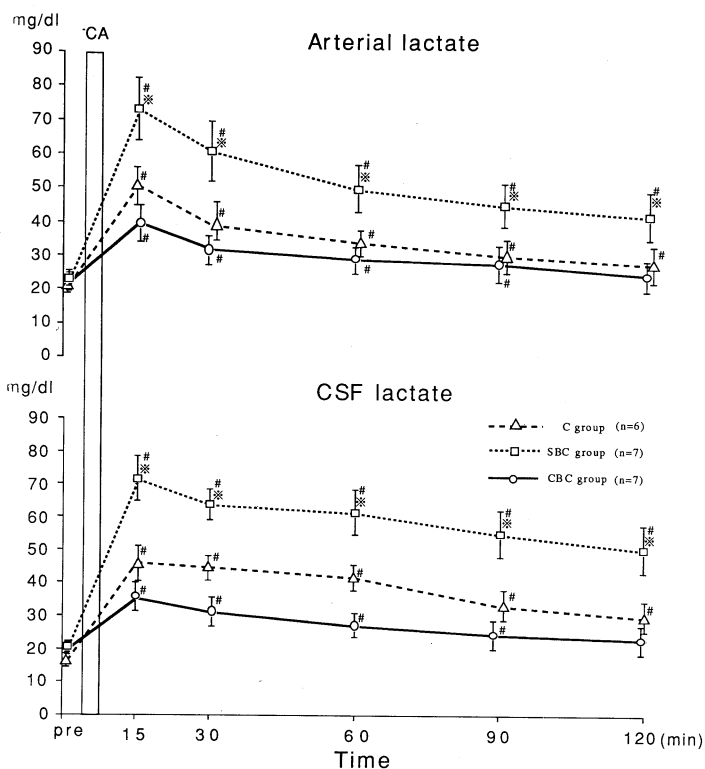


Fig. 5. Arterial lactate and cerebrospinal lactate are shown as a function of time in minute following 12 minutes of CA and 120 minutes of recirculation. Each point shows Mean \pm SE. # : Significantly different from pre-ischemic value ($p < 0.05$)
* : Significant difference between SBC group and CBC group ($p < 0.05$)

分後に (10.52 ± 1.90 mEq/l $p < 0.06$), CBC 群では 5 分後に虚血前値と有意差がなくなった (11.08 ± 1.27 mEq/l $p < 0.2$).

(5) 動脈血, 髄液の乳酸値 (Fig. 5)

動脈血中の乳酸値は, 循環停止前値においては 3 群に差はなかった (C 群: 21.32 ± 2.50 mg/dl, SBC 群: 23.03 ± 2.35 mg/dl, CBC 群: 21.01 ± 2.46 mg/dl). 循環再開により乳酸は増加し, 以後回復する傾向を示した. しかしながら SBC 群は他の 2 群に比して 120 分後でも高値を示した (C 群: 28.02 ± 2.39 mg/dl, SBC 群: 39.90 ± 4.66 mg/dl, CBC 群: 24.69 ± 1.95 mg/dl, SBC 群 vs CBC 群 $p < 0.05$).

髄液中の乳酸値も循環停止前値は 3 群に差を

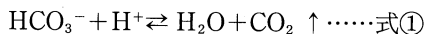
認めなかった(C群: $18.34 \pm 1.76 \text{ mg/dl}$, SBC群: $20.53 \pm 1.54 \text{ mg/dl}$, CBC群: $20.17 \pm 1.07 \text{ mg/dl}$). 循環再開後, 乳酸は増加し以後回復傾向を示した. しかしSBC群では動脈血同様, 他の2群に比して120分後でも有意に高値を示した(C群: $29.90 \pm 2.53 \text{ mg/dl}$, SBC群: $48.70 \pm 5.88 \text{ mg/dl}$, CBC群: $23.10 \pm 1.00 \text{ mg/dl}$, SBC群 vs CBC群 $p < 0.05$).

考 察

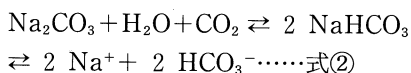
従来より代謝性アシドーシスの治療には NaHCO_3 (SBC) が用いられてきた. しかしSBCの投与は, CO_2 の産生を伴うことから細胞内 acidosis を生じるという報告があり, アルカリ化薬としての有効性が問題となっている.¹⁾⁻³⁾ Filley は¹⁴⁾ は carbonic acid (CO_3^{2-}) が CO_2 吸収作用を持つことに注目し, Na_2CO_3 と NaHCO_3 を等量ずつ調合し, 緩衝剤(CBC)を開発した. このことから本研究では, 虚血後の血液, 脳, 髄液のアシドーシスに対しCBCを静脈内投与してその効果をSBCと比較検討したのであるが, 今回の結果から以下のように考察した.

動脈血の変化

動脈血のpHは循環停止後, C群では120分間低下を示したのに比して, アルカリ化薬を投与したSBC群, CBC群では投与後早期に循環停止前値に回復した. 一方, PCO_2 はSBC群ではC群, CBC群に比べ薬剤投与後一過性の CO_2 の上昇を認めたが, 20分後には循環停止前値に回復した. この一過性の CO_2 の上昇は, 式①のごとくSBCの HCO_3^- が H^+ の緩衝にあたり CO_2 を発生するため上昇したものと考えられた.



一方, CBC投与では NaHCO_3 がSBCの1/3であることから CO_2 の発生量が少なく, また Na_2CO_3 により式②で示すような CO_2 の吸収機転が働くため, CO_2 増加が認められなかったものと考えられた.



HCO_3^- はアルカリ化薬を投与したSBC群, CBC群とも上昇し, しかもSBC群においてはその増加は大であった. これはSBC群では大量に HCO_3^- が補充されるためであると考えられる. 一方, CBC群では HCO_3^- の補充量はSBCの1/3であるが, 式②で示すように Na_2CO_3 が CO_2 を吸収するのに伴い HCO_3^- が産生されることも上昇に寄与していると考えられた.

脳内の変化

虚血により生じる脳組織アシドーシスの改善は脳蘇生のうえで重要である.¹⁵⁾ Siesjöら^{16), 17)}によると, 脳虚血による脳内pH(pHi, pHe)の低下はfree radicalを発生し, これが細胞の蛋白合成を阻害する結果, 細胞死をきたすとしている. また細胞内pHが低いとLDH(lactate dehydroxylase)活性が低下し, 乳酸が蓄積して¹⁸⁾ミトコンドリアを障害するため, 嫌気性代謝が進行し悪循環をきたす.¹⁹⁾このようなことから虚血後に生じる脳内pHの低下を早期に改善することは脳障害を防ぎ, ひいては脳細胞の機能的予後を良好にする可能性をもつ. すなわち脳蘇生において脳内pH(pHi, pHe)の改善は重要である. 今回の結果ではSBC群, CBC群とも循環停止により生じたpHの低下は回復した. このことからこの2種類の薬剤はBBBを通過し, 虚血により産生された酸性代謝物質の H^+ を中和することが示唆された. Kuceraら⁶⁾は低酸素暴露による代謝性アシドーシスに対してCBCを投与したところ, SBCとは異なり脳細胞内pH(pHi)の回復を認めたとしている. 本研究では脳細胞内pH(pHi)は測定していないが, 少なくとも脳組織pH(pHe)においてはCBC, SBCともpHの改善を認める結果が得られた.

また CO_2 は動脈血と異なりCBC群のみならずSBC群でも薬剤投与に伴う一過性の上昇は見られなかった. これは循環停止血流再開時に脳内の CO_2 分圧が動脈のそれに比べ高いため, 脳内への CO_2 移動が行われにくいこと, および実験モデルにおいて十分な循環が維持されたことより CO_2 の体外排泄が比較的速やかであったことなどにより CO_2 の上昇はみられなかったものと

考えられた。

Obrenovitch²⁰⁾らは脳pH(pHi)、CO₂、乳酸、ATP、フォスホクレアチニン(PCr)は脳局所の血流と密接な関係があるとしており、今後は脳血流を測定しての検討が必要と思われた。

髄液の変化

髄液の変化は脳循環と密接な関係を有しており、脳循環に障害があれば髄液にも変化を生じる。髄液の変化は当然のこととして脳細胞における変化も示している。²¹⁾また髄液の酸塩基平衡障害が脳の活動に影響をおよぼしているとの報告もある。²²⁾このことから髄液の酸塩基平衡障害を速やかに正常化することは有用なことと思われる。本研究では脳内同様、循環停止により低下した髄液pHは、SBC群、CBC群とも薬剤投与後比較的速やかに回復した。またCO₂は動脈血と異なりCBC群のみならず、SBC群においても薬剤投与後の一過性上昇は見られなかったが、これは脳内同様CO₂の分圧が動脈血より高値であったためと考えられた。

従来よりSBCの最大の問題点はCO₂を産生することにあった。このCO₂は循環により肺に運搬され換気により排泄されることで緩衝が成立する。しかしながらCO₂はHCO₃⁻と比較し、容易に細胞膜を通過できる。したがってSBC投与により、たとえ細胞外pHを上昇させても細胞内pH(pHi)は逆に低下し(paradoxical acidosis)、細胞内では代謝性に加え呼吸性アシドーシスが混在するとされる。今回の検討では細胞内pHは測定していないため比較できないが、動物実験ではSBC投与により脳、²³⁾肝、¹²⁾心筋、²⁴⁾赤血球、²⁵⁾骨格筋²⁵⁾などで細胞内pHもしくは、組織内pHが低下することが報告されている。しかしながら本研究においては、循環停止によりアシドーシスを呈したものの循環再開後の血圧が十分維持されていたこと、およびCA中を含め、再循環後も換気によりCO₂の排泄が行われていたことなどから、SBC投与に伴う持続する髄液のparadoxical acidosisを認めなかったものと思われた。

動脈および髄液の乳酸

一般に正常なBBBは乳酸を通過させず、したがって髄液中の乳酸は脳細胞の代謝を反映するものとされている。²⁶⁾また虚血による乳酸産生の量は、脳細胞内pH(pHi)低下の程度により左右され、これは細胞内のCO₂量にも関係するとされている。²⁰⁾一方乳酸が、脳細胞そのものに障害を起こすとの報告もある。^{28), 29)}このことは虚血により生じる乳酸が、脳細胞に悪影響を及ぼすということを意味している。

本研究では、投与したアルカリ化薬の種類により乳酸の産生に違いがあることがわかった。これは前述したSBCとCBCにおけるCO₂産生量の相違が乳酸産生量の違いを生じさせたと考えられた。すなわちSBCの投与においては産生されたCO₂がHCO₃⁻より容易に赤血球細胞膜を通過する³⁰⁾ため赤血球内でpHの低下をきたし、これが2-3 DPGの合成を阻害し、酸素解離曲線を左方移動させる。²⁴⁾このことは、組織や細胞への酸素供給を阻害し、乳酸産生を増加させ、動脈血中や髄液中の乳酸濃度を上昇させる。また乳酸の処理は一般にTCA回路(完全酸化)およびCori回路(糖新生)で行われるが、細胞内pH(pHi)が乳酸代謝を調節する重要な要素となっているため、³¹⁾CO₂産生による細胞内pH(pHi)の低下は、解糖系におけるLDH活性の低下、および糖新生系の律速段階にあるpyruvate carboxylaseの作用を抑制し、乳酸産生臓器における乳酸の産生の促進と乳酸代謝臓器における乳酸処理能を減少させる。このことも乳酸産生量を増加させる要因となっている可能性がある。

今回の検討より、CBCはSBCに比し動脈血のみならず脳内、髄液においてもCO₂の増加が少なく、乳酸産生も少量であったことより、循環停止蘇生後の代謝性アシドーシスの治療として有効であることが示唆された。今後はCBCが細胞内pH(pHi)に与える影響、またCBC投与による脳細胞の機能的予後等について検討していく必要があると思われた。

結 論

(1) 犬を用いて AOB 法により循環停止モデルを作製し、虚血後の動脈血、脳、髄液の酸塩基平衡障害に対し C 群： NaCl (0.3 mEq/kg), SBC 群： NaHCO_3 (2mEq/kg), CBC 群： $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-NaHCO}_3$ 合剤 (2mEq/kg) を投与し、その効果を検討した。

(2) 循環停止血流再開後に C 群を見られた動脈血、脳、髄液の pH の低下は、SBC 群、CBC 群では改善された。

(3) CBC 群は SBC 群に比べ動脈血、脳、

髄液の CO_2 の上昇が抑えられた。また動脈血、髄液中の乳酸増加も、CBC 群では SBC 群に比べ低かった。

(4) 循環停止血流再開後の酸塩基平衡障害に対して、CBC は血液のみならず脳内、髄液においても有効と思われた。

稿を終えるにあたり、直接御指導と御校閲いただいた川崎医科大学救急医学教室 小濱啓次教授に深く感謝致します。また種々の御助言を賜りました藤井千穂教授および鈴木幸一郎助教授をはじめ救急医学教室員諸兄に感謝致します。

文 献

- 1) Allen, A. I., Leache, W. N., Park, R. and Lazarowitz, V. C.: Systemic effect of NaHCO_3 in experimental lactic acidosis in dogs. *Am. J. Physiol.* 242 : F586—F596, 1982
- 2) Graf, H. W., Leach, W. and Ariff, A. I.: Metabolic effect of bicarbonate in hypoxic acidosis in dogs. *Am. J. Physiol.* 249 : F630—F635, 1985
- 3) Berenyi, K. J., Work, M. and Killip, T.: Cerebrospinal fluid acidosis complicating therapy of experimental cardiopulmonary arrest. *Circulation* 52 : 319—324, 1975
- 4) Cooper, D. J., Walley, K. R., Wiggs, B. R. and Russell, J. A.: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. *Ann. Intern. Med.* 112 : 492—498, 1990
- 5) Bersin, R. M. and Ariff, A. I.: Improved hemodynamic function during hypoxia with carbicarb[®] a new agent for the management of acidosis. *Circulation* 77 : 227—233, 1988
- 6) Kucera, R. R., Shapiro, J. I., Whalen, M., Kindig, N. B., Filley, G. F. and Chan, L.: Brain pH effect of NaHCO_3 and carbicarb[®] in lactic acidosis. *Crit. Care Med.* 17 : 1320—1324, 1989
- 7) Bleic, S., Backer, D. D., Deleuze, M., Vachier, J. L., Vincent, J. L. and Belgium, B.: Correction metabolic acidosis in experimental CPR: A comparative study of sodium bicarbonate, Carbicarb[®] and dextrose. *Ann. Emerg. Med.* 20 : 235—238, 1991
- 8) Kette, F., Weil, M. H., Planta, M., Gazmuri, R. J. and Rackow, E. C.: Do not reverse intra-myocardial acidosis during cardiac resuscitation. *Circulation* 81 : 1660—1666, 1990
- 9) Shapiro, J. I.: Function and metabolic responses of isolated hearts to asidosis: Effect of sodium bicarbonate and carbicarb[®]. *Am. J. Physiol.* 258 : H1835—H1839, 1990
- 10) 高須伸克：全脳虚血血流再開後における脳および脳脊髄液の酸塩基平衡障害。川崎医会誌 14 : 336—346, 1988
- 11) 石松伸一：全脳虚血後の脳および髄液の酸塩基平衡障害に対するジクロル酢酸の効果。川崎医会誌 16 : 75—83, 1990
- 12) Alexander, S. C., Gelfang, R. and Lambertsen, C. J.: The pK' of carbonic acid in cerebrospinal fluid. *J. Biol. Chem.* 236 : 596—594, 1961
- 13) 田伏久之、福田充宏、青山 喬、小濱啓次：犬における全脳虚血 (total cerebral ischemia) の新しい実験モデル。医のあゆみ 114 : 87—89, 1980

- 14) Filley, G. F. and Kindig, N.B. : Carbicarb[®] : an alkalinizing ion generating agent of possible clinical usefulness. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 96 : 141—153, 1984
- 15) Kohama, A., Takasu, N. and Ishimatsu, S. : Cerebrospinal fluid acid-base disturbances in cerebral ischemia. *International Symposium on Brain Resuscitation (abstr.)* 1988, pp. 53—56
- 16) Siesjö, B. K. : Mechanism of ischemic brain damage. *Crit. Care Med.* 16 : 954—963, 1988
- 17) Hillered L., Ernster, L. and Siesjö, B. K. : Influence of in vitro lactic acidosis and hypercapnia on respiratory activity of isolated rat brain mitochondria. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 4 : 430—437, 1984
- 18) Siesjö, B. K., Ekholm, A., Ktsura, K. and Theander, S. : Acid-base change complete brain ischemia. *Stroke* 21 : 194—199, 1990
- 19) Hillered, L., Smith, M. L. and Siesjö, B. K. : Lactic acidosis and recovery mitochondrial function following forebrain ischemia in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 5 : 259—266, 1985
- 20) Obrenovitch, T. P., Garofaro, O. and Harris, R. J. : Brain tissue concentration of ATP, phosphocreatinine, lactate, and tissue pH in relation to reduced cerebral blood flow following experimental acute middle cerebral artery occlusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 8 : 866—872, 1988
- 21) Javaheri, S., Clendenning, A., Papadakis, N. and Brody, J. S. : pH changes on the surface of brain and in cisternal fluid in dogs cardiac arrest. *Stroke* 15 : 553—557, 1984
- 22) Posner, J. B. and Plum, F. : Spinal fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis. *N. Engl. J. Med.* 277 : 605—613, 1967
- 23) Adler, S., Simplaceanu, V. and Ho, C. : Brain pH in acute isocapnic metabolic acidosis and hypoxia : a ³¹P-nuclear magnetic resonance study. *Am. J. Physiol.* 258 : F34—F40, 1990
- 24) Makisalo, H. J., Soini, H. O., Nordin, A. J. and Hockerstedt, H. A. V. : Effects of bicarbonate therapy on tissue oxygenation of hemorrhagic shock. *Crit. Care Med.* 17 : 1170—1174 1989
- 25) Wiklund, L. and Sahlin, K. : Induction and treatment of metabolic acidosis : A study of pH changes in porcine skeletal muscle and CSF. *Crit. Care Med.* 13 : 109—113, 1985
- 26) Standers, A. B., Otto, C. W., Karl, B. K., Rogers, J. N. and Eny, G. A. : Acid-base balance in a canine model of cardiac arrest. *Ann. Emerg. Med.* 17 : 667—671, 1988
- 27) Katsura, K., Ekholm, A., Asplund, B. and Siesjö, B. K. : Extracellular pH in the brain during ischemia : Relationship to the severity of lactic acidosis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 11 : 597—599, 1991
- 28) Jakubovicz, D. E. and Kilip, A. : Lactic acid-induced swelling in C6 glial cell via Na⁺/H⁺ exchange. *Brain Res.* 485 : 215—220, 1989
- 29) Goldman, S. A., Pulsinelli, W. A., Clarke, W. Y., Kraig, R. P. and Plum, F. : The effect of extracellular acidosis on neurons and glia in vitro. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9 : 471—477, 1989
- 30) 藤田達士 : 乳酸アシドーシスの治療. *臨床電解質* 7 : 61—66 1987
- 31) Cohen, R. D. : Role of the liver and kidney in acid-base regulation and its disorders. *Br. J. Anaesth.* 67 : 154—164, 1991